

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Odontología  
Departamento de Estomatología III  
Máster en Ciencias Odontológicas



**ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y FLUJO SALIVAL  
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN.  
UN ESTUDIO CLÍNICO TRANSVERSAL**

**Sandra Méndez Montero**

Tutor

Mariano Sanz Alonso



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**  
**VISTO BUENO DEL TUTOR**  
**MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

***El profesor/a tutor***

Nombre y apellidos:

MARIANO SANZ ALONSO

***del alumno/a***

Nombre y apellidos

SANDRA MÉNDEZ MONTERO

***encuadrado en la línea de investigación***

BIOMATERIALES E INGENIERÍA TISULAR

**DA EL VISTO BUENO**

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y FLUJO SALIVAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN. UN ESTUDIO CLÍNICO TRANSVERSAL

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En MADRID, a 4 de SEPTIEMBRE de 2017.

Fdo: el profesor Mariano  
Sanz Alonso

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel



**MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

**COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)**

**CENTRO: FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ESTUDIANTE DE MÁSTER: SANDRA MÉNDEZ MONTERO**

**TUTOR/ES DEL TFM: MARIANO SANZ ALONSO**

**TÍTULO DEL TFM: ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y FLUJO SALIVAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN. UN ESTUDIO CLÍNICO TRANSVERSAL**

**FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: SEPTIEMBRE 2016-2017**

**FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA(en caso de producirse):**

**1. Objeto**

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es delTFMy en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

**2. Colaboración mutua**

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

**3. Normativa**



Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

#### **4. Obligaciones del estudiante de Máster**

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

#### **5. Obligaciones del tutor/es del TFM**

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

#### **6. Buenas prácticas**

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

#### **7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos**

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de



Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

#### **8. Confidencialidad**

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

#### **9. Propiedad intelectual e industrial**

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

#### **10. Periodo de Vigencia**


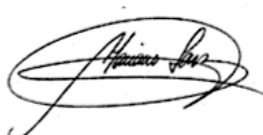
Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.



Firmado en Madrid, a 4\_\_ de SEPTIEMBRE \_\_\_\_\_ de 2017\_\_

El estudiante de Máster	El Tutor/es
	
Fdo.: Sandra MéndezMontero	Fdo.: Mariano Sanz

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS



### ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña. SANDRA MÉNDEZ MONTERO

conNIF

75904170F \_\_\_\_\_, estudiante de Máster en la Facultad de ODONTOLOGÍA \_\_\_\_\_ de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2016-2017, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y FLUJO SALIVAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN. UN ESTUDIO CLÍNICO TRANSVERSAL \_\_\_\_\_

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son:

MARIANO SANZ ALONSO

#### DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 4 de SEPTIEMBRE de 2017

Fdo.: Sandra Méndez Montero

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

## *Agradecimientos*

En primer lugar a mi tutor, el Dr. Mariano Sanz Alonso, por haberme guiado y orientado desde el principio, por este camino de la investigación. Por su ayuda y disponibilidad y por haberme brindado la oportunidad de participar en este trabajo de investigación.

También, quisiera agradecer a Javier Sanz Esporrín por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los datos del estudio y por haberme ayudado a resolver cualquier duda, así mismo a Jerian González Febles por su disposición y ayuda en el proyecto.

Igualmente, quiero agradecer a la Dra. Rosa María López Pintor, por haberme facilitado y ayudado en el proceso de recolección de datos de los pacientes y por haberme acogido tan amablemente en el proyecto.

Por último, quiero agradecer a todos los pacientes que de manera voluntaria se han prestado a colaborar en este estudio.

A todos, Gracias.



# Índice

---

1.INTRODUCCIÓN .....	10
1.1 Periodontitis .....	10
1.2 Síndrome de Sjögren primario .....	14
1.3 MicroRNAs en periodontitis y en el SSp .....	18
1.4 Justificación.....	24
1.5 Hipótesis.....	24
1.6 Objetivos .....	24
2.MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
2.1 Diseño del estudio .....	25
2.2 Población de estudio .....	25
2.3 Criterio de inclusión y exclusión.....	25
2.4 Tamaño muestral .....	26
2.5 Variables de estudio .....	26
2.6 Toma de muestras .....	28
2.6 Análisis estadístico .....	30
3.RESULTADOS .....	31
3.1 Descripción general.....	31
3.2 Tablas de resultados .....	33
4.DISCUSIÓN .....	38
5.CONCLUSIONES .....	41
6.BIBLIOGRAFÍA .....	42
Anexo 1: Hoja informativa y consentimiento informado.....	41
Anexo 2: Tabla criterios de clasificación diagnósticos SSp.....	44

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza infecciosa causada por una microbiota polimicrobiana compleja, que lleva a la destrucción de los tejidos periodontales, como consecuencia de un desequilibrio de la homeostasis entre esta microbiota subgingival y las defensas del huésped (Sanz & van Winkelhoff, 2011). Dando lugar, si la enfermedad no es tratada a la pérdida dentaria.

La presencia de bacterias agrupadas en comunidades altamente estructuradas, adheridas a las estructuras dentales o próximas al margen gingival y que son capaces de resistir la acción física durante la higiene oral o el uso de antimicrobianos, se considera el principal factor etiológico de la periodontitis (Socransky & Haffajee, 2005), sin embargo, el factor determinante a la susceptibilidad de la enfermedad se basa en el desarrollo de una respuesta inflamatoria e inmune del huésped frente a la invasión bacteriana.

Los cambios producidos por los mediadores de la inflamación juegan un papel fundamental en la progresión y perpetuación de la destrucción de los tejidos periodontales, además de que la exposición crónica a estos mediadores de la inflamación puede repercutir sobre otras enfermedades sistémicas y viceversa (Van Dyke, 2007). Las asociaciones entre la periodontitis y enfermedades sistémicas, tales como, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la artritis reumatoide, los efectos adversos en el embarazo, el deterioro cognitivo o el cáncer, han sido largamente estudiadas en los últimos años (Chapple et al. 2013; Tonetti et al. 2013; Sanz et al. 2013; Linden et al. 2013). Se han propuesto una serie de mecanismos para explicar la plausibilidad biológica de cómo la periodontitis puede influir en esta relación: infecciones a distancia a través de bacteriemias repetidas, es decir, infecciones en localizaciones no orales causadas por bacterias orales, inflamación sistémica debida a la repercusión de la inflamación y sus mediadores e inmunidad adaptativa con sus consecuencias sistémicas (Van Dyke & van Winkelhoff, 2013).

Los periodontopatógenos que han mostrado tener una fuerte asociación con la periodontitis son, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*. Otras como *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola* también han mostrado una asociación, pero más débil. Dichas bacterias son esenciales para el inicio y desarrollo de todo este proceso a través de la secreción de factores de virulencia tales como, citotoxinas,

proteasas, hemaglutininas y moléculas estructurales localizadas en su pared celular, como son los lipopolisacáridos (LPS) y los peptidoglicanos (PGN).

La mayoría de estas moléculas han conservado lo que se conoce como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son reconocidos por receptores celulares del huésped, (receptores de reconocimiento de patrones (RRPs)). Tras el reconocimiento de patógenos se activan las vías de señalización en las células del huésped que inician las respuestas inflamatorias (Madianos et al. 2005).

La inflamación, es la respuesta inicial fisiológica del sistema inmune innato, se perpetua por la inmunidad adaptativa cuando el estímulo se convierte en crónico. Se caracteriza por la infiltración de los tejidos por neutrófilos, macrófagos y linfocitos y la generación de altas concentraciones locales de varias citoquinas y otros mediadores destructivos tales como las metaloproteinasas (MMPs). Esta respuesta se verá amplificada debido a cambios en la composición microbiana de la placa, en la que dominan las bacterias periodontopatógenas.

Las citoquinas son proteínas solubles que se unen a receptores específicos en células diana e inician cascadas de señalización intracelular que dan lugar a cambios fenotípicos a través de la regulación de genes (Preshaw & Taylor, 2011). Son producidas por células residentes como células epiteliales, fibroblastos y fagocitos (macrófagos y neutrófilos) en las fases de inflamación aguda y crónica de la lesión y por células inmunes (linfocitos) en lesiones avanzadas y establecidas en la fase de inmunidad adaptativa (Van Dyke & van Winkelhoff, 2013).

Los fagocitos como los macrófagos y los neutrófilos tienen RRP's superficiales que reconocen y unen moléculas superficiales de bacterias. Estos RRP's incluyen la familia de receptores de proteínas tipo Toll (TLRs) que es la clase mejor caracterizada de RRP's. En la actualidad alrededor de 10 TLRs han sido descubiertos en humanos y 13 en ratón, cada uno de los cuales reconoce un PAMP, lo que le permite al huésped iniciar las vías de señalización para la generación de citoquinas proinflamatorias y la expresión de otras moléculas coestimuladoras y de adhesión que dan paso al desarrollo de la inmunidad adaptativa patógeno-específica. Dos miembros de la familia TLR, TLR2 y TLR4 han sido identificados como los principales receptores de señalización para los componentes de la pared celular bacteriana de bacterias gram-negativas (Takeda & Akira, 2012-2015).

La señalización vía TLR-2/4 se ha relacionado ampliamente en el contexto de la enfermedad periodontal, por su capacidad de interactuar con LPS de bacterias tales como *Porphyromonas gingivalis*.

Los macrófagos expuestos a LPS de bacterias gram-negativas, estimulan a través de los TLRs la producción de varias citoquinas proinflamatorias del huésped, como la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), lo cuales inducen la reabsorción ósea alveolar y la degradación del tejido conectivo a través de la producción de MMP y también aumentan la secreción de prostaglandinas E2 (PGE2), siendo de esta manera fundamentales en las lesiones de periodontitis (Preshaw & Taylor, 2011).

Para que se produzca el reconocimiento de LPS y la consecuente secreción de citoquinas son necesarias varias proteínas de unión como CD-14 y MD-2 y el dominio del receptor de IL-1/Toll (TIR), la traducción de señales se inicia con la proteína adaptadora del factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), que es la primera molécula en ser reclutada al dominio TIR del TLR, tras lo cual la cascada de señalización descendiente puede tomar lugar por dos vías, una dependiente y otra independiente. La mayoría de los TLRs señalan por la vía dependiente de MyD88.

MyD88 se asociará a la proteína de la kinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK1) y del factor 6, asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF-6). TRAF-6 activa el grupo de las proteínas kinasas asociadas a mitógenos (MAPK) o al complejo I $\kappa$ B kinasa (IKK), lo que conduce a la liberación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), el cual se trasloca al núcleo e induce la síntesis de genes de respuesta inflamatoria e inmune. Genes que codifican moléculas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-6), antiinflamatorias (IL-10) y moléculas coestimuladoras B7 asociadas a linfocitos, que son importantes para el cambio de respuestas inmunes innatas a adaptativas (Madianos et al. 2005).

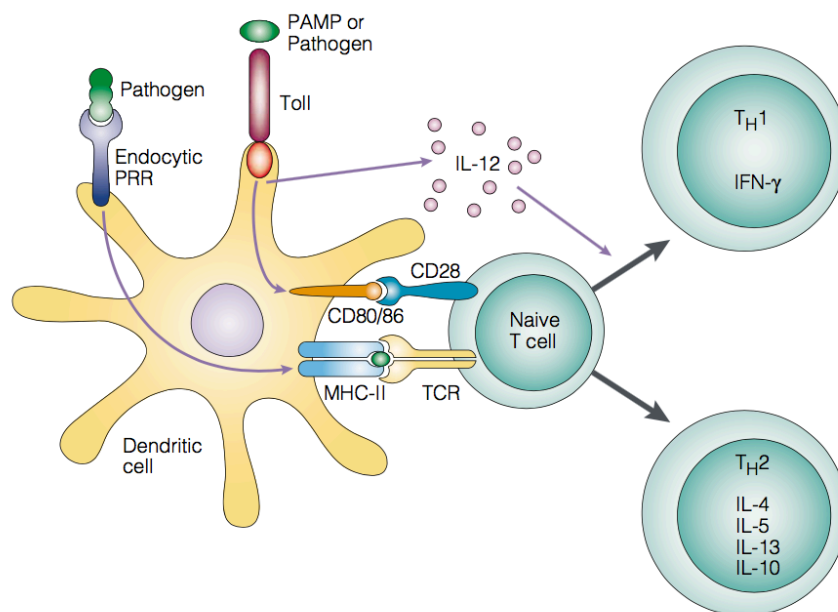
En individuos susceptibles la resolución del infiltrado inflamatorio local fracasa, la inflamación pasa a ser crónica, dando paso al procesamiento de señales en células dendríticas inmaduras dirigidas al desarrollo de una respuesta inmune adquirida antígeno-específica, regulada tanto por linfocitos T como por linfocitos B.

Las células dendríticas (CDs) funcionan tanto como células de captura de antígenos, en tejidos periféricos, como células presentadoras de antígenos (APC) una vez que han migrado a los ganglios linfáticos de drenaje para presentar los péptidos procesados a las células T nativas. Durante esta migración las CDs se activan al captar el patógeno y maduran, lo que les da la capacidad de estimular a las células T nativas. Una vez dentro de los ganglios linfáticos migran a las áreas de las células T e inducen su activación y diferenciación (Cutler & Jotwani, 2004).

Para la activación de células T nativas son necesarias dos señales:

- la primera es el resultado de la interacción entre el receptor de células T (TCR) y el péptido presentado por la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II);
- la segunda es proporcionada por moléculas coestimuladoras, tales como, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que son expresadas en CDs y que activan CD28 expresado en las células T nativas.

La vía principal por la cual las CDs se activan y maduran para proporcionar la segunda señal a las células T nativas ocurre a través del reconocimiento de PAMPs por los TLRs y en efecto señala que el antígeno es un patógeno. Dependiendo de la densidad de los péptidos presentados, los tipos de moléculas coestimuladoras expresadas y las citoquinas secretadas por las CDs, las células T CD4<sup>+</sup> nativas se diferencian en células Th1 o Th2 (figura 1) (Iwasaki & Medzhitov, 2004). Las citoquinas IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  estarán implicadas en una respuesta hacia Th1, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 hacia una respuesta Th2, IL-6, IL-17 y IL-23 hacia una respuesta Th17 y hacia una respuesta T reguladora (Treg) si se secretan IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) (Berglundh & Donati, 2005).



**Figura 1.** Señalización de TLRs en CDs. (Adaptado de Medzhitov 2001).

La inducción de la maduración de CDs por estímulos microbianos fue confirmado experimentalmente con ratones deficientes de MyD88, los cuales fallaron a inducir la activación de células T y la producción de interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y anticuerpos IgG2, reportando que el reconocimiento mediante TLRs es crucial en la generación de respuestas antígenos-específicas Th1. Mientras que la respuesta hacia Th2 no se vio afectada, al igual que la producción de anticuerpos específicos IgG1/IgE (Medzhitov, 2001).

La IL-12 expresada por TLR-4 en APCs también favorece las respuestas de células T hacia Th1, que junto con la secreción de TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  inducen principalmente inmunidad mediada por células. Mientras que una respuesta hacia Th2 promueve inmunidad humoral debido al aumento de células B, células plasmáticas y la secreción de anticuerpos. Las lesiones avanzadas muestran un mayor predominio de linfocitos B y células plasmáticas, quizás debido a un desequilibrio entre Th1 y Th2 (Gorska et al. 2003) (Berglundh & Donati, 2005).

Las células B no solo tienen la función de secretar anticuerpos, sino que también son capaces de expresar antígenos de clase II y varias citoquinas, además de degradar directamente los tejidos conectivos en periodontitis y otras enfermedades inflamatorias crónicas (Van Dyke, 2007).

Los TLRs son reguladores clave de la respuesta inmune innata y crean un vínculo crítico con la inmunidad adaptativa, pero un exceso de señalización y actividad inapropiada se asocia con el desarrollo de varios trastornos inflamatorios y autoinmunes.

## 1.2 Síndrome de Sjögren primario

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una exocrinopatía crónica autoinmune, de curso lento y etiología desconocida. Se caracteriza por la disfunción crónica y destrucción del sistema glandular. Algunos autores la denominan epitelitis autoinmune por ser las células del epitelio de las glándulas exocrinas el blanco de la respuesta inflamatoria provocada por un infiltrado linfoplasmocitario, presencia de autoanticuerpos y mediadores de la inflamación (Manoussakis & Moutsopoulos, 2000).

Es la segunda enfermedad autoinmune sistémica más común después de la artritis reumatoide, con una prevalencia estimada entre 0,5-1% de la población general. Presenta predilección por el sexo femenino, con una proporción de 9:1, con un pico de aparición a los 50 años, aunque puede aparecer a cualquier edad (Binard et al. 2007; Brito-Zerón et al. 2016).

Suele limitarse a las glándulas exocrinas, principalmente las glándulas salivales y lacrimales, siendo sus síntomas más frecuentes y tempranos la sequedad oculobucal, aunque también se puede presentar como una enfermedad sistémica, afectando a diferentes órganos y produciendo una amplia gama de manifestaciones extraglandulares o no-exocrinas, tales como, musculoesqueléticas (altralgia, mialgia), gastrointestinales, pulmonares, dermatológicas, hematológicas, neuropatías (polineuropatía, mononeuritis) y renales (nefropatía túbulo-intestinal, glomerulonefritis), pudiendo desarrollarse de un 5 al 10% de los casos linfoma de no Hodgkin (Rischmueller et al. 2016; Tzioufas & Voulgarelis, 2007).

El síndrome de Sjögren (SS) puede ser dividido como primario si se presenta de forma aislada o como secundario (SSs), cuando está asociado a otras enfermedades autoinmunes, típicamente la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) (Mavragani & Moutsopoulos, 2010).

La etiopatogenia del síndrome sigue siendo objeto de investigación, aunque su causa se desconoce, si se acepta que tiene una base multifactorial. Son necesarias varias etapas antes de que se establezca la patogenia, que pasarían por una susceptibilidad genética influenciada por los factores ambientales, prestando especial atención a la epigenética y al papel que desempeñan las células epiteliales en el desarrollo de la enfermedad, le sigue la activación del sistema inmunitario, primero el innato y luego el adquirido, y finalmente la destrucción glandular. Ciertos cambios hormonales o infecciones virales pueden dirigir el proceso autorreactivo del síndrome, pero lo cierto es que los factores que conducen a la autoinmunidad siguen siendo desconocidos.

Actualmente se sugiere que la interacción entre los factores genéticos, ambientales, hormonales y neuropsicológicos, condicionan los complejos mecanismos que conducen la iniciación y perpetuación de las respuestas inmunes aberrantes (Mavragani & Moutsopoulos, 2014).

El análisis histológico de las biopsias de glándulas salivales menores (MSG) muestra que las células T y las células B constituyen la mayoría de las células mononucleares infiltrantes en las lesiones inflamatorias de las glándulas salivales, con una prevalencia que varía según la gravedad de la lesión. Así las células T CD4<sup>+</sup> predominan en lesiones leves con tendencia a formarse alrededor del epitelio ductal y las células B predominan en lesiones avanzadas con tendencia a ocupar el epitelio acinar, que junto con las células plasmáticas secretoras de autoanticuerpos, constituyen la población principal de la lesión inflamatoria (Cornec et al. 2014; Mitsias et al. 2006a).

La mayoría de los linfocitos T que infiltran las glándulas salivales expresan un patrón de respuesta hacia Th1, tras la migración a las glándulas salivales interactúan con las CDs y las epiteliales. Producen INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 y TGF- $\beta$  manteniendo el estado inflamatorio de la glándula exocrina, mientras que las citoquinas Th2, se asocian a los linfocitos B y participan en la progresión de la enfermedad (Daridon et al. 2007a).

El proceso inflamatorio se produce en su mayoría a través de las células epiteliales de las glándulas salivales (SGEC), estas células podrían funcionar como células presentadoras de antígenos no profesionales, expresan de manera anómala moléculas del MHC de clase I y II, así como moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), CD40, y factor activador de células B (BAFF), proporcionando de esta manera señales para la activación de las células T y B. Pero además expresan en su superficie moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Por lo que si los autoantígenos nucleares como Ro/SSA o La/SSB se traslocan al núcleo podrán expresarse de modo aberrante en la superficie de la membrana de las células epiteliales. La hiperactivación de células B es el origen de la hipergammaglobulinemia y de la producción de autoanticuerpos que junto con la expresión de moléculas de adhesión pueden inducir a la proliferación de centros germinales ectópicos en glándulas salivales. Finalmente, las SGEC también producen citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, además de que pueden expresar receptores TLR-2, 3 y 4, contribuyendo al proceso inflamatorio local de glándulas salivales (Manoussakis et al. 1999; Spachidou et al. 2006; Mitsias et al. 2006b).

La exposición crónica de citoquinas inflamatorias como INF- $\gamma$  también puede dar lugar a mayor secreción de BAFF y supervivencia de linfocitos B autorreactivos. En pacientes con SSp se han encontrado mayores niveles de BAFF en suero y en glándulas salivales menores, inducidos por INF tipo I y II (Groom et al. 2002; Nardelli et al. 2001; Daridon et al. 2007b).

La apoptosis de las SGEC es uno de los procesos que causa más daño epitelial además de ser el factor principal de la sequedad glandular, en condiciones normales es un mecanismo que ayuda a eliminar las células dañadas pero producido de manera crónica o descontrolada conlleva al desarrollo de desórdenes autoinmunes. La expresión de citoquinas derivadas del infiltrado de linfocitos T, como INF- $\gamma$ , pueden inducir la apoptosis de las SGEC a través de la regulación positiva de la proteína Fas, un receptor de superficie celular cuya activación conduce a la muerte programada, si esto se produce de manera crónica dará lugar a la disminución total de epitelios y a la capacidad funcional de la glándula con la consiguiente disminución del flujo salival (Mitsias et al. 2006a; Abu-Helu et al. 2001). Un flujo salival menor a 1,5 ml en 15



minutos se considera anormal y es una de las principales características y criterios para el diagnóstico del SSp (Vitali et al. 2002).

Por otro lado, si se produce una reducción de la expresión de la proteína Fas y por lo tanto de la apoptosis, también puede conducir a la degradación de la homeostasis de linfocitos y consiguiente síndrome linfoproliferativo.

Otro de los criterios para el diagnóstico del SSp es la detección de anticuerpos circulantes contra varios autoantígenos, tales como los complejos de ribonucleoproteínas Ro/SSA y La/SSB (Vitali et al. 2002). Las proteínas Ro y La son intracelulares y por lo tanto no accesibles al sistema inmunológico, mecanismos específicos como la apoptosis o los exosomas podrían proporcionar la traslocación de estas proteínas del núcleo al citoplasma, dando lugar a la presentación de antígenos intracelulares al sistema inmune, evocando una respuesta autoinmune, entrando así en un círculo destructivo (Mitsias et al. 2006a; Kapsogeorgou et al. 2005).

Es debido a que la causa exacta de la disfunción de las glándulas exocrinas no ha sido establecida por lo que muchos estudios se están centrando en el papel de otros factores en la patogénesis del SSp y entre ellos la importancia de la epigenética está creciendo. Cada vez es más evidente que la regulación de la expresión de genes es crítica para varias enfermedades y trastornos autoinmunes. La susceptibilidad genética del síndrome depende tanto de factores genéticos comunes a la enfermedad autoinmune como de factores genéticos específicos influenciados por cambios ambientales. El estrés, el tabaco, o los desafíos bacterianos, e infecciones virales, representan condiciones que facilitan las alteraciones epigenéticas con las que el sistema inmune debe lidiar. Un ejemplo de ello es la expresión de microácidos ribonucleicos (micro-ARNs o miARNs), los cuales han sido implicados en el desarrollo y regulación del sistema inmunológico, especialmente bajo condiciones de estrés celular, contribuyendo a la patogénesis de la enfermedad mediante el control alterado de la expresión de citoquinas y/o la respuesta alterada a PAMPs (Mehta & Baltimore, 2016). Algunos miARNs se pueden expresar en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) o en glándulas salivales de pacientes con SSp (Pauley et al. 2011; Alevizos et al. 2011).

Como hemos mencionado anteriormente, los criterios de clasificación del “American European Consensus Group” (AECG) permiten definir la afectación y sirven de base para el diagnóstico, estos se apoyan en dos criterios subjetivos de sequedad, dos criterios objetivos de sequedad, una biopsia de glándula salival de estadio 3 o 4 y la presencia de autoanticuerpos. Para establecer el diagnóstico de SSp hacen falta 4/6 criterios, con la presencia de por lo menos los criterios 4 o 6 o, al menos tres de los cuatro criterios objetivos. Basado fundamentalmente

en signos oculares (queratoconjuntivitis seca), la presencia de anticuerpos antisíndrome de Sjögren A/B (anti-SSA/anti-SSB), dando positividad de uno o ambos en el análisis serológico e hiposecreción salival medida por una tasa del flujo salival total no estimulado ( $<1,5$  ml en 15 minutos) en la prueba de sialometría, la cual confirmara la afectación de las glándulas salivales (Vitali et al. 2002; Goules et al. 2014) (Anexo 2: Tabla criterios de clasificación diagnósticos del SSp).

### 1.3 MicroARNs en periodontitis y en el SSp

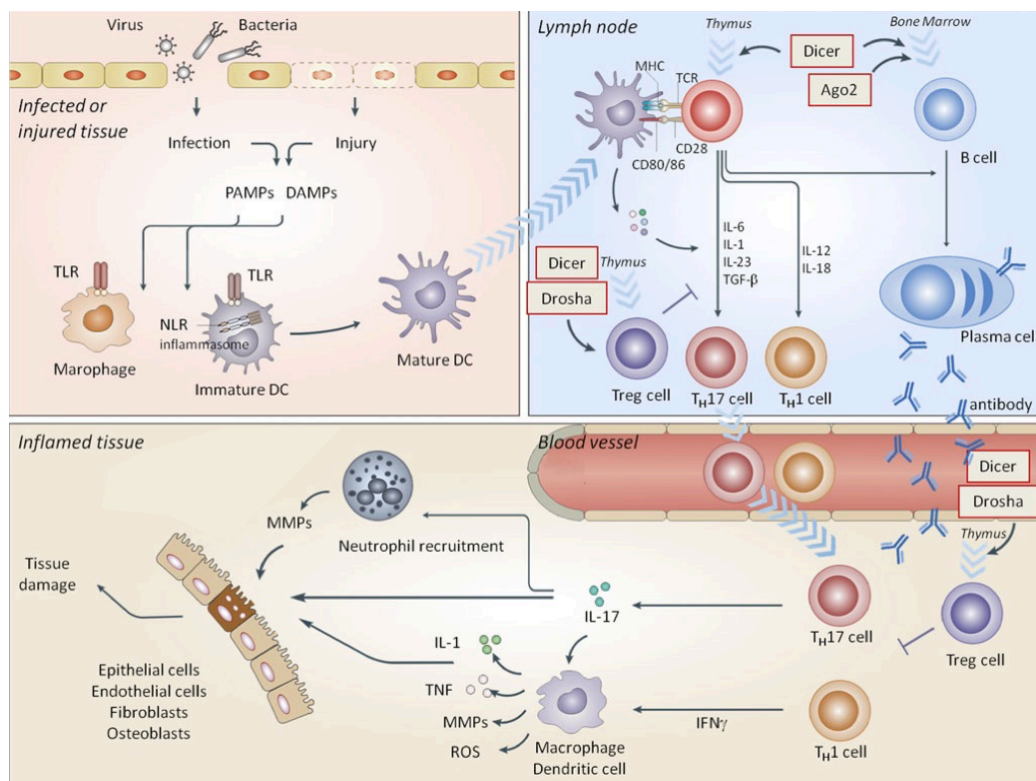
Recientemente varios estudios se han centrado en una vía clave de regulación de la expresión de genes, esta involucra pequeñas moléculas de ARN no codificantes de entre 20-22 nucleótidos de longitud, denominados miARNs. Los miARNs actúan a nivel post-transcripcional inhibiendo la iniciación de la traducción y la síntesis de proteínas o induciendo la degradación de su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) diana, al cual se unen directamente en la región tres prima no traducida, para ejercer su funcionamiento. Cada miARN puede reprimir la expresión de muchos, tal vez de cientos, genes diana, destacando así el alcance de esta forma de regulación.

Más de 100 diferentes miARNs se expresan por las células del sistema inmunológico, células B, células T, macrófagos y CDs, entre otras, tienen el potencial de influir ampliamente en las vías moleculares que controlan el desarrollo y la función de las respuestas inmunes innatas y adaptativas de los procesos fisiológicos y patológicos, regulando la proliferación y diferenciación celular, apoptosis, homeostasis, inflamación e interacción huésped-patógeno (Mehta & Baltimore, 2016).

La respuesta inflamatoria a la infección debe ser lo suficientemente robusta como para erradicar los patógenos microbianos pero resuelta de manera oportuna para evitar daños excesivos al huésped, se ha demostrado que los miARNs influyen en ambos aspectos de la inflamación, poseen por lo tanto actividad proinflamatoria y antiinflamatoria, basada en su ARNm diana (O'Connell et al. 2010).

Los cambios o alteraciones en los perfiles de expresión de los miARNs han sido identificados e implicados en la patogénesis de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, tales como la periodontitis, el SSp, la AR, el LES, entre otras, así como en la respuesta humoral contra autoantígenos (Kebschull & Papapanou, 2015; O'Connell et al. 2012; Chen et al. 2016).

Una vez establecida la lesión del tejido, bien por invasión bacteriana o infección viral, las señales de PAMPs exógenas y las señales de peligro endógenas derivadas del huésped (DAMPs) en células necróticas junto con el reconocimiento de TLRs en las CDs o macrófagos, activan las vías de señalización innata. Tras la migración a nódulos linfáticos y maduración de las CDs se produce la polarización de células T en subtipos Th1, Th2, Th17 o Treg, una vez diferenciadas, las células T autorreactivas migran a través del torrente sanguíneo hacia los tejidos inflamados donde son activadas por CPAs locales, lo que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas para reclutar neutrófilos y finalmente daño tisular. Ahora se sabe que estos son factores críticos para el desarrollo de autoinmunidad. Este proceso y el desarrollo de células inmunes estará regulado por los miARNs, su funcionamiento será necesario para equilibrar las respuestas inmunes innatas y adaptativas donde las enzimas requeridas para la biogénesis de los miARNs (Dicer, Ago2 y Drosha) son necesarias para la activación, migración y diferenciación de células T, al igual que de células B y células plasmáticas productoras de anticuerpos (figura 2) (Zhu et al. 2013; O'Connell et al. 2010).



**Figura 2.** MiARNs en el proceso de regulación de la lesión. (Adaptado de Zhu et al. 2013). El timo y la medula ósea indican las fuentes de las que provienen las diferentes células. La falta de Dicer en linfocitos T resulta en menos células T en timo y periferia. La deficiencia de Dicer en linfocitos B conduce a una disminución de la supervivencia de células B y producción de anticuerpos y la delección de Ago2 en el sistema hematopoyético resulta en la alteración de células B.

Las células Treg tiene el papel de reprimir la función y diferenciación de las células T efectoras. Los ratones con una supresión condicionada de Dicer o Drosha en las células Treg desarrollaron una enfermedad inflamatoria autoinmune letal debido al deterioro del desarrollo y función de las células Treg (Chong et al. 2008).

Los miARNs se expresan positivamente para el desarrollo de respuestas innatas y producción de citoquinas, como es el caso de miARN-155 (miR155), en el estudio de Rodriguez et al. en 2007, las CDs de ratones deficientes de miR155 resultaron ser incompetentes en la presentación de antígenos y posterior diferenciación de células T, a pesar de que la expresión de moléculas coestimuladoras y de moléculas del CMH II fueron normales (Rodriguez et al. 2007). O bien se expresan negativamente para controlar la respuesta inflamatoria y prevenir el exceso de inflamación, como es el caso de miR146, el cual actúa como un regulador negativo de la señalización TLR en la respuesta inmune innata, frenando la producción de citoquinas proinflamatorias (Taganov et al. 2006). MiR223 también ha demostrado ser un regulador negativo para la proliferación y activación de neutrófilos (Johnnidis et al. 2008). Sin embargo, una respuesta inmune adecuada se origina del equilibrio entre varios miARNs. Por lo tanto, una expresión controlada es muy importante para prevenir el desarrollo de enfermedades inmunológicas.

Varios estudios in vitro e in vivo han revelado la expresión aberrante o desregulada de un conjunto de miARNs específicos que actúan por la vía de señalización TLR, principalmente TLR-2/4 después de la estimulación con LPS de bacterias gram negativas, tanto en tejidos gingivales inflamados de pacientes con periodontitis, como en glándulas exocrinas afectadas de pacientes con SSp. Estos hallazgos podrían brindar una posible asociación positiva entre la periodontitis y el SSp.

Según los datos revisados de los diferentes estudios, los principales miARNs que se presentan como biomarcadores para relacionar ambas enfermedades son: miARN-146a/b, miARN-155, miARN-132, miARN-223 y miARN-483-5p.

### Estudios experimentales pre-clínicos in vivo

La alteración en los niveles de expresión de miARNs asociadas a la presencia de bacterias periodontopatógenas han sido halladas tanto a nivel local como sistémico, enfatizando el hecho de posibles bacteriemias recurrentes de origen oral.

En el estudio experimental preclínico in vivo en ratones ApoE, de Nahid et al. en 2011, se detectaron cambios significativamente incrementados en los niveles de expresión de miR146a en el maxilar y el bazo del grupo de ratones infectados con bacterias periodontopatógenas (*P*.

*gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia*) frente al grupo control, mientras que los niveles de miR155 y miR132 también fueron identificados, pero sin cambios significativos (Nahid et al. 2011).

Los cambios en la función salival se evaluaron en el estudio experimental preclínico in vivo de ratas hembra tipo Wistar, llevado a cabo por Nakamura-Kiyama et al. en 2014. En este estudio se induce la periodontitis mediante ligadura unilateral, demostrando una reducción significativa en la producción de saliva y establecimiento clínico de la periodontitis en el grupo test, además de una recuperación de la secreción salival, en el periodo posterior a la remoción de la ligadura, que se equipara a la del grupo control, sus resultados sugieren que la periodontitis lleva a hiposalivación y que la disfunción de las glándulas salivales puede mejorar tras el tratamiento periodontal (Nakamura-Kiyama et al. 2014).

El estudio realizado por Nayar et al. en 2016, ha sido uno de los primeros en analizar los niveles de expresión de los miARNs tanto locales, en los tejidos periodontales, como sistémicos, en las glándulas salivales y lagrimales, en ratones infectados oralmente con patógenos periodontales del complejo rojo. Sus resultados muestran una expresión alterada de miR-155/146a/132 en los tejidos de glándulas submandibulares y en los tejidos gingivales, aunque no fueron significativos en las glándulas lacrimales. Además identificaron positivamente (por método FISH) la presencia de *P. gingivalis* y *T. denticola* en glándulas submandibulares en el grupo infectado y negativamente en el grupo no infectado (Nayar et al. 2016). Proporcionando de esta manera evidencia plausible de cómo una diseminación hematógena de bacterias periodontales desde sitios primarios de infección puede alterar los perfiles de expresión de los miARNs directamente en sitios secundarios de infección, como las glándulas salivales, contribuyendo al desarrollo de su disfunción, lo que refuerza la hipótesis sobre la influencia de la periodontitis para mediar en el inicio y/o la progresión de enfermedades tales como el SSp.

#### Estudios clínicos in vitro e in vivo

IRAK1 y TRAF6, son dos importantes proteínas que median la traducción de la señalización de TLR/IL para la activación de NF- $\kappa$ B y son dianas directas de miR146 en respuesta a LPS bacterianos. Durante la activación de células inmunes innatas miR146 puede inhibir la expresión y actividad de IRAK1, TRAF6 y NF- $\kappa$ B, suprimiendo así la persistente producción de citoquinas proinflamatoria, tales como IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , actuando como un regulador de retroalimentación negativo de la inflamación y de la respuesta inmune en

periodontitis y en SSp. Hay que subrayar que la tasa de expresión y los efectos supresores de todos los tipos de miARNs pueden ser diferentes y variar específicamente en cada tejido.

Xie et al. en 2013, demostraron en su estudio in vitro que la expresión de miR146a/b incremento significativamente en fibroblastos gingivales humanos tras la estimulación con LPS de *P. gingivalis* y que tras inhibir miR146 se produjo un incremento de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) por la activación de IRAK1 (Xie et al. 2013).

La expresión relativa de miR146a/b también fue significativamente mayor en PBMCs del grupo de pacientes con SSp comparados con al grupo control (Zilahi et al. 2011).

MiR155 también actúa a través de la vía NF- $\kappa$ B después de la activación de TLRs por LPS bacterianos, mostrando un papel tanto en la inmunidad innata como en la adquirida, al igual que miR146. En el estudio previo de Xie et al. en 2011, encontraron niveles de expresión incrementados de miR146a/b y miR223 y disminuidos de miR155 en tejidos gingivales de pacientes con periodontitis frente a tejidos clínicamente sanos, sugiriendo el papel que juegan los miARNs en la inflamación periodontal (Xie et al. 2011).

En otro estudio realizado por Shi et al. en 2014, en pacientes diagnosticados con SSp, miR146a se hayo significativamente sobreexpresado en PBMCs del grupo de pacientes con SSp y su nivel de expresión fue significativamente correlacionado con las puntuaciones en la escala VAS para ojos secos e inflamación de glándula parótida, así mismo los niveles de expresión miR155 fueron significativamente bajos y también se correlacionaron con la característica clínica de ojos secos en comparación al grupo control (Shi et al. 2014).

Pauley et al. en 2011, midieron la expresión de miR-146a/155/132 en PBMCs de pacientes con SSp y a pesar de que los niveles de expresión de miR146a/155 estaban significativamente elevados en el grupo test, no hubo correlación significativa con los parámetros clínicos de la enfermedad (Pauley et al. 2011). En el estudio de Chen et al. en 2017, miR155 y miR223 no mostraron cambios significativos de expresión en las PBMCs de los pacientes con SSp frente a pacientes con SLE (Chen et al. 2017).

Una de las principales características del SSp es la producción de autoanticuerpos contra las proteínas autoantígenas Ro/SSA y La/SSB. Parece ser que los miARNs están involucrados en este proceso dirigiendo su ARNm objetivó a las proteínas Ro y La, actuando como un significativo freno en la respuesta humoral del proceso autoinmune. Los miARNs que se han visto implicados en este proceso son, miR223 y miR483-5p, así lo corroboran los resultados obtenidos en el estudio de Goutzi et al. en 2015, ellos hallaron niveles de expresión significativamente incrementados de miR223/483-5p en muestras de tejidos de MSGs de pacientes con SSp positivos para anti-Ro/SSA y anti-La/SSB comparados a pacientes

seronegativos, así como de miR223 frente al grupo control. Mostrando además que los niveles desregulados de los miARNs se incrementaron o asociaron positivamente con la expresión del ARNm de autoantígenos en los pacientes con SSp. Los niveles alterados de los miARNs podrían representar un bucle de retroalimentación negativa para el control de la elevada expresión de Ro/SSA y La/SSB y/o su ineficacia para regular el proceso (Goutzi et al. 2015).

Stoecklin-Wasmer et al. en 2012, identificaron miR223 y miR483-5p sobreexpresados en muestras de tejido de pacientes que presentaban clínicamente periodontitis en comparación con tejidos clínicamente sanos (Stoecklin-Wasmer et al. 2012).

En todos estos estudios los pacientes con SSp fueron diagnosticados según los criterios del AECG.

Los niveles de anticuerpos séricos contra bacterias periodontopatógenas en pacientes con SSp también han sido analizados con el fin de encontrar una relación o de identificar la presencia de ciertas bacterias periodontales involucradas en la patogénesis del SSp.

En el estudio de Çelenligil et al. en 1998, hallaron mayores niveles de anticuerpos séricos IgG contra *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* en el grupo de pacientes con SSp frente al grupo de pacientes sanos, lo que refleja la colonización e infección de estas bacterias en pacientes con SSp (Çelenligil et al. 1998).

En un estudio más actual, Lugonja et al. en 2016, también se analizaron y compararon los niveles de anticuerpos séricos de bacterias periodontopatógenas entre grupos de pacientes con SSp, con AR, con osteoartritis (OA) y con periodontitis, aunque sus resultados mostraron niveles de anticuerpos significativamente elevados de algunos periodontopatógenos y hubo diferencias significativas entre los grupos, ninguna de ellas se asoció específicamente con SSp. Su estudio no encontró aumento en la prevalencia de periodontitis en SSp comparado con los grupos de AR u OA (Lugonja et al. 2016).

Otros estudios epidemiológicos como, Kuru et al. 2002, Boutsis et al. 1999, Pers et al. 2005, Schiødt et al. 2001, tampoco han encontrado un incremento de la prevalencia de periodontitis en pacientes con SSp, lo cual puede ser debido a las variaciones de los parámetros clínicos o de los criterios de clasificación, como es el caso del estudio de Boutsis et al. en 1999, que compararon grupos de pacientes con SS con grupos controles, que tenían otras enfermedades autoinmunes y sujetos que se quejaban de sequedad oral. En el caso del estudio publicado por Schiødt et al. en 2001, utilizaron los criterios de clasificación de Copenhague para los pacientes con SSp. No obstante, el tamaño muestral pequeño, como en el caso del estudio de Kuru et al. en 2002, con tan solo 8 pacientes con SSp, 10 con SS y 11 controles (Kuru et al. 2002; Boutsis et al. 1999; Pers et al. 2005; Schiødt et al. 2001), o la presencia de co-morbididades o



enfermedades asociadas son parámetros que pueden afectar a la posible asociación entre ambas entidades (Boutsi et al. 1999; Lugonja et al. 2016; Najera et al. 1997; Çelenligil et al. 1998).

#### 1.4 Justificación

Aunque existen estudios pre-clínicos que relacionan hallazgos biológicos como son los miARNs, en periodontitis y en el SSp, en la actualidad son pocos los estudios epidemiológicos que llegan a aportar una asociación significativa sólida entre ambas enfermedades. Tampoco existe evidencia sobre la prevalencia de la periodontitis en pacientes con SSp, ni de si la presencia de periodontitis en pacientes con SSp puede estar relacionada con algunas de las características clínicas de la enfermedad.

#### 1.5 Hipótesis

Existe una relación entre la periodontitis y el síndrome de Sjögren primario, de modo que la presencia de la primera condicionaría una menor tasa de flujo salival en pacientes con SSp.

#### 1.6 Objetivos

- Primario: Estudiar si la presencia de periodontitis afecta a la tasa del flujo salival en pacientes con SSp.
- Secundarios:
  - 1-Determinar la relación de la periodontitis con la presencia o ausencia de los autoanticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB.
  - 2-Determinar la influencia de especies bacterianas asociadas a la periodontitis a nivel subgingival en fluido crevicular gingival de pacientes con SSp
  - 3-Conocer la prevalencia de la periodontitis en pacientes con SSp.
  - 4-Analizar otros posibles factores demográficos, ambientales y co-morbilidades que pudieran influir en la periodontitis de los pacientes con SSp.



## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 2.1 Diseño del estudio

Es un estudio observacional descriptivo transversal.

### 2.2 Población de estudio

#### Especificación

Pacientes diagnosticados con SSp, que cumplan los criterios de clasificación Europeos-Americanos, que son atendidos en el sistema público de atención sanitario de la comunidad de Madrid de los servicios de la especialidad de reumatología, que manifestasen su voluntad de participación en el estudio tras información verbal y firma del consentimiento informado.

### 2.3 Criterio de inclusión y exclusión

<i><b>Criterios de inclusión</b></i>	<i><b>Criterios de exclusión</b></i>
<ul style="list-style-type: none"><li>-Pacientes con SSp que cumplan los criterios de clasificación Europeos-Americanos (Vitali et al. 2002).</li><li>-Pacientes mayores de 18 años.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Pacientes que a juicio del investigador tengan dificultades de participar en la recogida de datos y acudir a la consulta del servicio de odontología.</li><li>-Pacientes que tengan otras posibles causas de boca seca (alteraciones nerviosas, fármacos asociados a xerostomía, alteraciones psicológicas, consumo de drogas, radioterapia de cabeza y cuello, deshidratación).</li></ul>

El estudio fue desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. En el caso de que el paciente reuniese los criterios de selección, se le propuso su participación y se le explico y proporciono la hoja informativa correspondiente. Una vez leída y aclaradas las dudas se le pidió que firmase, por duplicado, el consentimiento informado; una copia de éste fue entregada al paciente y otra fue guardada por el investigador (Anexo 1: Hoja

Informativa y Consentimiento Informado). Todos los pacientes tuvieron que firmar el consentimiento informado como requisito indispensable para su inclusión en el estudio, ya que este documento contenía información detallada sobre sus derechos y las implicaciones, tanto teóricas como prácticas, para su participación en el proyecto.

Los servicios de reumatología participantes asignaron un código de identificación a cada uno de sus pacientes y mantuvieron la confidencialidad de los datos de acuerdo a la normativa vigente (RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). El fichero con los datos identificativos de los pacientes era responsabilidad del investigador de cada centro. Los responsables del manejo de datos y comité científico no tuvieron acceso a ningún dato identificativo de los pacientes. El proyecto fue sometido a la aprobación del Comité de Ética del investigador principal.

## 2.4 Tamaño muestral

Se seleccionaron de manera consecutiva pacientes con SSp que fueron acudiendo a los servicios hospitalarios de reumatología de la comunidad de Madrid, hasta llegar a un tamaño muestral de 100 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

## 2.5 Variables de estudio

### Variables demográficas

- Edad
- Sexo
- Tabaquismo; actual, ex-fumador, no fumador.
- Enfermedad cardiovascular o accidente cardiovascular.
- Diabéticos.

### Variables Periodontitis

Todas las variables clínicas fueron registradas mediante la sonda PCP-12 (Hu-Friedy Europa, Rotterdam, Holanda) por un único profesional entrenado calibrado, en seis localizaciones por diente, exceptuando los terceros molares. Las Variables clínicas registradas fueron;

- Profundidad de sondaje (PS) y recesión (REC) en milímetros. El nivel de inserción clínico (NIC) es la medida de la distancia desde el límite amelocementario al fondo de la bolsa, se calculó mediante la suma de la profundidad de sondaje y la recesión.
- Índice de placa (IP), detectable visualmente o con sonda periodontal como presente/ausente.
- Sangrado al sondaje (BOP), detectado como presente/ausente, 10 segundos después de pasar la sonda ligeramente por el surco gingival.

También se procedió a realizar un análisis microbiológico mediante la toma de muestras del fluido crevicular gingival (FCG), fueron seleccionadas las zonas de mayor profundidad de sondaje y sangrado al sondaje (una por cada cuadrante). Las variables microbiológicas fueron grabadas como presencia/ausencia, tras identificación y recuento de cada patógeno y fueron expresadas en porcentajes.

### Variables SSp

Las variables clínicas para el SSp fueron tomadas previas a los registros periodontales (flujo salival total no estimulado) para evitar su contaminación, bien por sangre u otras causas y debido a que se deben realizar a primera hora de la mañana sin haber comido ni bebido al menos una hora antes de la toma de la muestra. En el caso de la variable autoanticuerpos, los datos fueron facilitados por los informes correspondientes de cada centro de salud del servicio de Reumatología.

- Tasa del flujo salival total no estimulado, se realizó el recuento primero en mililitros por minuto y posteriormente se dicotomizo registrándose como normal/disminuido (se consideró una tasa de flujo salival disminuida, es de decir hiposalivación/hiposialia cuando el valor fue menor de 0,1 mililitros por minuto).
- Autoanticuerpos, se registraron los autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB como presencia/ausencia de uno o ambos, según los datos aportados de los análisis serológicos de cada paciente.

### Definición y severidad de la periodontitis

Los pacientes fueron categorizados acorde al consenso Europeo de 2005 (Tonetti & Claffey, 2005) sobre la definición del caso con periodontitis, de tal forma se procedió a realizar dos grupos según los siguientes niveles de enfermedad:

- Nivel 0: individuos con periodonto sano, hasta 1 localización interproximal con pérdida de inserción de  $\geq 3$  mm.
- Nivel 1: presencia de pérdida de inserción interproximal de  $\geq 3$  mm en  $\geq 2$  dientes no adyacentes.
- Nivel 2: presencia de pérdida de inserción interproximal de  $\geq 5$  mm en el  $\geq 30\%$  de los dientes presentes.

Para poder establecer la enfermedad esta medición requiere las medidas adicionales de sangrado al sondaje y profundidad de sondaje.

## 2.6 Toma de muestras

### Muestras del flujo salival basal o no estimulado

La medición del flujo salival (FS) fue realizada mediante sialometría. Las muestras de saliva fueron tomadas entre las 9 y 10 horas de la mañana. Los pacientes fueron informados de que no podían comer, beber, fumar o cepillarse los dientes una hora antes de la toma de muestras.

Tras un enjuague con agua destilada y 5 minutos de relajación previa, se le pidió al paciente que adoptara la posición de cochero, con los ojos abiertos y cabeza inclinada hacia delante, intentado hacer los mínimos movimientos posibles, se le indico que dejara los labios entreabiertos y que el fluido producido fuera cayendo libremente en el tubo estéril que sujetaba con su mano, durante 15 minutos.

Luego se midió el flujo salival recolectado del tubo estéril con una pipeta milimetrada en mililitros y se expresó la cantidad en ml por minuto, teniendo en cuenta que los valores normales de una tasa de flujo salival no estimulada van de 0,3 a 0,4 ml/min y que los valores menores a 0,1 ml/min fueron considerados como una tasa de flujo salival anormal o reducida (hiposialia).

### Muestras del fluido crevicular gingival (FCG)

Fueron seleccionadas las localizaciones más accesibles con la mayor profundidad de sondaje y sangrado al sondaje de cada cuadrante, en los pacientes sanos fueron seleccionadas las localizaciones más accesibles que mostraban sangrado de cada cuadrante, en el caso de que no mostraran sangrado fue la zona mesiovestibular de los primeros molares la que fue seleccionada.

Para realizar la toma de muestras del FCG se escogieron puntas de papel estériles (tamaño medio, Maillefer, Ballaigues, Suiza). Tras haber retirado los depósitos de placa supragingival y haber aislado las zonas de interés con rollos de algodón y haberlas secado cuidadosamente con aire, fueron insertadas dos puntas de papel (dos por cada localización) de forma consecutiva en la profundidad de la bolsa o surco periodontal, las cuales se dejaron en esa posición durante 10 segundos, tras esto, se retiraron del surco y fueron introducidas también de forma consecutiva en un único vial con 2 ml de fluido de transporte reducido (RTF)(Sanz, et al. 2000). Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

### Procesado de las muestras de FCG

El procesado de las muestras se realizó a las dos horas siguientes de su toma, cada una de las muestras se analizó mediante técnicas de cultivo.

Las puntas de papel fueron volteadas durante 30 segundos y se prepararon diluciones seriadas 1:10 en PBS (phosphate-buffered saline). De cada dilución se plaquearon 100 µl en medio agar no selectivo (Oxoid no 2; Oxoid, Basingstoke, UK), suplementado con sangre de caballo al 5%, hemina (5mg/l) y menadiona (1mg/l) para la determinación del recuento total de anaerobios y para la identificación de los patógenos bacterianos específicos.

Las placas de agar sangre fueron examinadas tras 7 y 14 días de incubación anaeróbica (80% N<sub>2</sub>, 10% H<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub> at 37°C).

Los recuentos totales de anaerobios se realizaron en las placas de agar. La presencia y cantidad de patógenos periodontales *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, además de cualquier otra especie que creció de manera relevante en el medio, fueron realizadas en las placas de agar no-selectivo. La identificación de las especies bacterianas seleccionadas se basó en la tinción de Gram y en la morfología celular, aerotolerancia, producción de catalasa y fue confirmado mediante el empleo de test bioquímicos estándar (RapID™, ANA II System; Remel, Lenexa, KS, EE.UU.).

## 2.6 Análisis estadístico

Se consideró como variable principal el *NIC*, mientras que, como variables secundarias el *IP*, *BOP* y los recuentos microbiológicos.

Se consideró como variable respuesta principal la tasa FS y como variable respuesta secundaria los autoanticuerpos.

Se determinaron las medias  $\pm$  desviaciones estándar (DE) y frecuencias de las variables demográficas (edad, sexo) y aspectos médicos (diabetes, ACV), así como el consumo de tabaco, clasificando a los pacientes en fumadores, no fumadores o ex-fumadores.

Por otra parte, se determinaron la distribución de frecuencias, medias  $\pm$  DE, e intervalos de confianza (IC) del porcentaje del n° de bolsas  $\geq 5$ mm, así como de niveles 1, 2, de acuerdo con la clasificación de Tonetti y Claffey (Tonetti & Claffey, 2005) en ambos grupos.

Para establecer la asociación entre el SSp (variable respuesta) y periodontitis (variable exposición) se realizaron unas tablas de contingencia evaluando la distribución de frecuencias de pacientes con tasa de FS reducida, en función, de si tenían o no periodontitis, y de los niveles de periodontitis previamente explicados y calculando el grado de asociación mediante la Odds ratio (OR).

Tras la comprobación de la normalidad de la muestra (mediante test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk), una vez establecidos los grupos, se realizaron test de U de Mann-Whitney y test de Chi-cuadrado para la comparación de medias de variables cuantitativas y frecuencias de variables categóricas, respectivamente.

Por último, se realizaron tablas de contingencia para establecer el grado de asociación entre los pacientes seropositivos y seronegativos para los autoanticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, frente a los grupos de pacientes con periodontitis y sin periodontitis, mediante el cálculo de OR.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Descripción general

En total, 67 pacientes diagnosticados con SSp participaron en el estudio. En la tabla 1, se resumen todas las características demográficas y aspectos de la historia médica de los pacientes de la muestra total, presentado los datos en dicho orden como medias  $\pm$  DE y/o frecuencias.

La media de edad fue  $58,26 \pm 13,22$ . Se incluyeron un total de 65 (97,0%) mujeres y 2 (3,0%) varones. La media de tasa de FS fue  $0,11 \pm 0,16$ , con un porcentaje superior de pacientes con tasa FS reducida 61,2%. El porcentaje de pacientes no fumadores (65,7%), fue mayor respecto a los fumadores y ex-fumadores (10,4% y 23,4% respectivamente). Un total de 52 pacientes eran positivos para los autoanticuerpos anti-La/SSB, anti-Ro/SSA y 15 pacientes fueron negativos para anti-Ro/SSA, anti-La/SSB respectivamente. 5 pacientes tuvieron diabetes y un 1 paciente había sufrido un infarto de miocardio.

**Tabla 1.** Características demográficas y medicas de la muestra total.

<i>Características</i>		<i>SSp</i>
<i>EDAD (media <math>\pm</math> DE)</i>		58,26 $\pm$ 13,22
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	65 (97,0%)
	<i>Varón</i>	2 (3,0%)
<i>TASA FLUJO SALIVAL</i>	<i>TFS (media <math>\pm</math> DE)</i>	0,11 $\pm$ 0,16
	<i>TFS Normal</i>	26 (38,8%)
	<i>TFS Reducido</i>	41 (61,2%)
<i>AUTOANTICUERPOS</i>	<i>Anti-Ro/SSA</i>	15 (22,4%)
	<i>Anti-La/SSB</i>	52 (77,6%)
<i>TABACO</i>	<i>Fumador</i>	7(10,4%)
	<i>Ex-fumador</i>	16 (23,4%)
	<i>No fumador</i>	44 (65,7%)
<i>DIABETES</i>	<i>Diabéticos</i>	5 (7,5%)
	<i>No diabéticos</i>	62 (92,5%)
<i>ACV</i>	<i>ACV</i>	1 (1,5%)
	<i>No ACV</i>	66 (98,5%)

ACV: accidente cardiovascular.

En la tabla 2, se resumen las variables clínicas periodontales presentadas en medias  $\pm$  DE recogidas de los pacientes con SSp de la muestra general. Se registraron la media del porcentaje de placa, la media de la profundidad al sondaje, el porcentaje del n° de bolsas  $\geq 5$ mm, la media del porcentaje de sangrado al sondaje, la media de pérdida de inserción clínica y la media de pérdida dentaria.

**Tabla 2.** Variables clínicas periodontales de la muestra total.

<i>Variables periodontales</i>	<i>SSp</i>
<i>IP</i>	63,20 $\pm$ 30,97
<i>PS</i>	2,46 $\pm$ 0,90
<i>%PS <math>\geq 5</math>mm</i>	4,57 $\pm$ 7,43
<i>IS</i>	36,03 $\pm$ 26,38
<i>PIC</i>	2,86 $\pm$ 1,14
<i>Pérdida dentaria</i>	8,26 $\pm$ 9,38

*IP:* índice de placa, *PS:* profundidad al sondaje, *% PS  $\geq 5$ mm:* porcentaje del n° de bolsas  $\geq 5$ mm, *IS:* índice de sangrado, *PIC:* pérdida de inserción clínica

La tabla 3, recoge las variables microbiológicas de las muestras del FCG expresadas en prevalencia (presencia/ausencia) de cada patógeno y describe los resultados del n° y porcentaje de pacientes con SSp de la muestra general para cada bacteria. Se aprecia una mayor prevalencia de *P. gingivalis* (52,2% vs 47,8%), *P. intermedia* (77,6% vs 22,4%) y *F. nucleatum* (76,1% vs 23,9%) en los pacientes con SSp.

**Tabla 3.** Variables microbiológicas generales.

<i>Variables microbiológicas</i>	<i>SSp</i>	
	<i>presencia</i>	<i>ausencia</i>
<i>P.gingivalis</i>	35 (52,2%)	32 (47,8%)
<i>Prevotella intermedia</i>	52 (77,6%)	15 (22,4%)
<i>Parvimonas micra</i>	6 (9,0%)	61 (91,0%)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	51 (76,1%)	16 (23,9%)
<i>Tannerella forsythia</i>	15 (22,4%)	52 (77,6%)
<i>Campylobacter rectus</i>	4 (6,0%)	63 (94,0%)



La frecuencia de niveles de Periodontitis 1 y 2 en los pacientes con SSp, se describe en la tabla 4. Como podemos observar la frecuencia de pacientes con SSp con periodontitis (nivel 1 de periodontitis (53,7%) y nivel 2 de periodontitis (22,4%)) es mayor que en los pacientes con SSp diagnosticados periodontalmente sanos (14,9%). Tras esto se procedió a las comparaciones de las medias (tabla 5) y de los porcentajes (tabla 6 y 7) de las distintas variables de estudio, entre el grupo de pacientes SSp con niveles 1 y 2 de periodontitis (n=51) y el grupo de pacientes SSp periodontalmente sano o nivel 0 de periodontitis (n= 10).

**Tabla 4.** Frecuencia de niveles 1 y 2 de periodontitis en pacientes con SSp.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Sanos</i>	10	14,9
<i>Periodontitis nivel 1 de Tonetti</i>	36	53,7
<i>Periodontitis nivel 2 de Tonetti</i>	15	22,4
<i>Desdentados</i>	6	9,0
<i>Total</i>	67	100,0

### 3.2 Tablas de resultados

#### Test de la U de Mann-Whitney

La tabla 5, muestra las diferencias entre el grupo de pacientes SSp con periodontitis (periodontitis moderada y avanzada, niveles 1-2 de Tonetti), frente al grupo de pacientes SSp sin periodontitis (nivel 0 de Tonetti).

Ambos grupos son comparables en edad ( $56,64 \pm 13,05$  vs  $58,40 \pm 12,25$ ), así como en la media del porcentaje de placa ( $69,74 \pm 24,43$  vs  $68,44 \pm 27,32$ ). La media del porcentaje de sangrado al sondaje y la media de pérdida dentaria mostraron pequeñas diferencias, pero sin llegar a ser significativas. Sin embargo, existe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de FS entre ambos grupos ( $0,07$  ml)( $p < 0,038$ ). Se encontraron también diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en PS ( $p < 0,001$ ), y porcentaje del nº de bolsas  $\geq 5$ mm ( $p < 0,003$ ).

**Tabla 5.** Estadística comparativa de variables cuantitativas entre grupos.

<i>Variables de estudio</i>	<i>SSp con periodontitis</i>	<i>SSp sin periodontitis</i>	<i>P</i>
<i>Edad</i>	56,64 ± 13,05	58,40 ± 12,25	0,984
<i>TFS</i>	0,10 ± 0,14	0,17 ± 0,11	<0,038
<i>PS</i>	2,78 ± 0,47	2,30 ± 0,20	<0,001
<i>% PS ≥ 5mm</i>	5,92 ± 8,06	0,57 ± 1,82	<0,003
<i>IP</i>	69,74 ± 24,43	68,44 ± 27,32	0,850
<i>IS</i>	41,10 ± 24,39	32,31 ± 27,66	0,150
<i>PD</i>	5,70 ± 6,77	9,20 ± 9,44	0,295

*TFS: tasa de flujo salival; PS: profundidad al sondaje; % PS ≥ 5mm: porcentaje del n° de bolsas ≥ 5mm;*

*IP: índice de placa; IS: índice de sangrado; PD: pérdida dentaria.*

### Test Chi-cuadrado

La tabla 6, muestra los resultados de los test de comparación de porcentajes entre el grupo de pacientes SSp con periodontitis y el grupo de pacientes SSp sin periodontitis, 6 pacientes fueron excluidos por ser desdentados.

Ambos grupos presentan una distribución en función de su género semejante (mujer 98,0% varón 2,0% vs mujer 100%, varón 0,0%). Tampoco existen grandes diferencias entre ambos grupos en cuanto al nivel de autoanticuerpos seropositivos o seronegativos para anti-Ro/La, del mismo modo ocurre para la diabetes o el ACV. La mayoría de pacientes, tanto en un grupo como en el otro, eran no fumadores (68,6% vs 70,0%). En cambio, se aprecia que existe un aumento en el % de pacientes con periodontitis con tasa de FS reducida (<0,1ml/min) en comparación al % de pacientes con tasa de FS reducida sin periodontitis (64,7% vs 30,0%) aunque sin ser significativo (p=0,091).

**Tabla 6.** Estadística comparativa de variables categóricas entre grupos.

<i>Variables de estudio</i>		<i>SSp con periodontitis</i>	<i>SSp sin periodontitis</i>	<i>P</i>
<b>SEXO</b>	<i>Mujer</i>	50 (98,0%)	10 (100,0%)	0,655
	<i>Varón</i>	1 (2,0%)	0 (0,0%)	
<b>TFS</b>	<i>TFS reducida *</i>	33 (64,7%)	3 (30,0%)	0,091
	<i>TFS normal</i>	18 (35,3%)	7 (70,0%)	
<b>AUTOAc.</b>	<i>Seropositivos anti-Ro/La</i>	40 (78,4%)	8 (80,0%)	0,912
	<i>Seronegativos anti-Ro/La</i>	11 (21,6%)	2 (20,0%)	
<b>TABACO</b>	<i>Fumador</i>	5 (9,8%)	2 (20,0%)	0,515
	<i>Ex-fumador</i>	11 (21,6%)	1 (10,0%)	
	<i>No fumador</i>	35 (68,6%)	7 (70,0%)	
<b>DIABETES</b>	<i>Diabéticos</i>	3 (5,9%)	1 (10,0%)	0,631
	<i>No diabéticos</i>	48 (94,1%)	9 (90,0%)	
<b>ACV</b>	<i>ACV</i>	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0,655
	<i>No ACV</i>	50 (98,0%)	10 (100,0%)	

\*TFS reducida: tasa de flujo salival <0,1ml/min; Autoac: autoanticuerpos; ACV: accidente cardiovascular.

La tabla 7, muestra los resultados de los test de comparación de porcentajes de pacientes positivos en presencia de bacterias analizadas en el FCG, entre los grupos de pacientes SSp con periodontitis y sin periodontitis. Se puede observar que existe una mayor prevalencia de la bacteria *T. forsythia* en el grupo de pacientes con periodontitis, de 51 pacientes SSp con periodontitis 15 fueron positivos en la presencia de *T. forsythia* (29,4%) y de 10 pacientes SSp sin periodontitis ninguno fue positivo para la presencia de *T. forsythia* (0,0%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,048$ ).

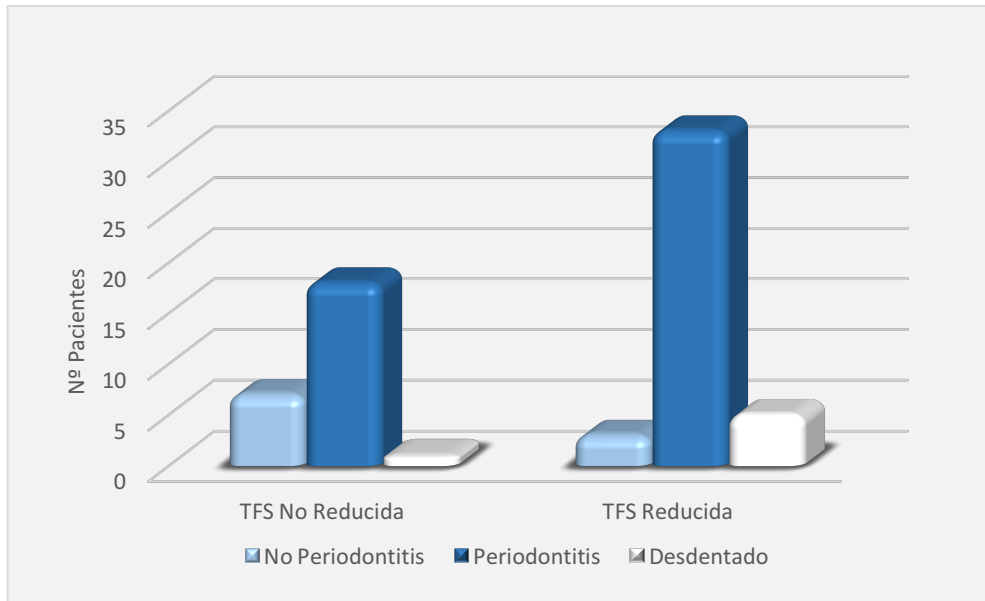
**Tabla 7.** Presencia de bacterias en pacientes con periodontitis y sin periodontitis

<i>Especies bacterianas</i>	<i>SSp con periodontitis</i>	<i>SSp sin periodontitis</i>	<i>P</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	29 (56,9%)	5 (50,0%)	0,690
<i>Prevotella intermedia</i>	41 (80,4%)	9 (90%)	0,470
<i>Parvimonas micra</i>	6 (11,8%)	0 (0,0%)	0,253
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	40 (78,4%)	9 (90,0%)	0,400
<i>Tannerella forsythia</i>	15 (29,4%)	0 (0,0%)	0,048
<i>Campylobacter rectus</i>	4 (7,8%)	0 (0,0%)	0,360

### Asociación

El grado de asociación entre la variable nivel 1 y 2 de periodontitis (exposición) y la variable tasa de flujo salival (respuesta) se describe en la figura 3, analizadas por tablas de contingencia, que demuestra una fuerte asociación con una OR de 4,2 (95% IC=0,98-18,59), entre la tasa de FS reducida y periodontitis, la cual no obstante, no fue estadísticamente significativa ( $p=0,091$ )

Se aprecia que el grupo de tasa de FS reducida presenta más pacientes con periodontitis que el grupo de tasa de FS normal, no así con el grupo de pacientes sin periodontitis, los cuales son menores en el grupo de tasa de FS reducida que en el grupo de tasa de FS normal (de 36 pacientes con tasa de FS reducida, 33 pacientes tenían periodontitis y 3 pacientes no tenían periodontitis, de 25 pacientes con tasa de FS normal, 18 pacientes tenían periodontitis y 7 pacientes no tenían periodontitis).



**Figura 3.** TFS reducida en pacientes con periodontitis, sin periodontitis y desdentados

No se encontró asociación entre los niveles de variables autoanticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y la periodontitis con un OR de 1,10 (95% IC=0,20-5,94) para anti-Ro/SSA y anti-La/SSB respectivamente.

## 4. DISCUSIÓN

---

El presente estudio, demuestra que existe asociación entre la tasa de FS reducida y la periodontitis en pacientes con SSp, con una OR de 4,2 (95% IC=0,98-18,59), no obstante, sin llegar a ser significativo. La tasa de FS demostró ser significativamente menor ( $p < 0,038$ ) en el grupo de pacientes con periodontitis, comparado con el grupo sin periodontitis ( $0,10 \pm 0,14$  vs  $0,17 \pm 0,11$ ). Según estos resultados, nuestra hipótesis de estudio sobre si la presencia de periodontitis afecta a la tasa de FS en pacientes con SSp fue en gran parte confirmada.

El estudio de casos y controles de Najera et al. realizado en 1997, encontró relación no estadísticamente significativa entre la tasa de FS y periodontitis en pacientes con SS (Najera et al. 1997). Sin embargo, la mayoría de los escasos estudios que han evaluado la posible relación entre estas dos variables, no encuentran asociación entre el estado periodontal y la tasa de FS reducida (Crow & Ship, 1995; Boutsis et al. 1999).

Es importante remarcar que en los estudios se acepta una gran variabilidad de medidas y no existe un consenso de una definición y terminología adecuada sobre la sequedad oral. A pesar de que algunos autores hacen distinción entre xerostomía o hiposalivación, la gran mayoría no disciernen entre una u otra entidad. La xerostomía se define como la sensación subjetiva de sequedad oral y puede o no acompañarse de hipofunción de las glándulas salivales (disminución de la TFS), por el contrario, la hiposalivación se caracteriza por una reducción en la TFS  $< 0,1$  ml/min para la saliva no estimulada y  $< 0,7$  ml/min para la saliva estimulada (Löfgren et al. 2012). Este hecho hace que sea difícil la evaluación precisa de disfunción glandular.

Por otra parte, en la mayoría de los estudios existe una gran discrepancia en cuando a la definición de periodontitis, así como en los criterios diagnósticos para el SSp, para estandarizar la definición de caso periodontitis y evitar la introducción de sesgos en nuestras mediciones, optamos por la utilización de un protocolo a boca completa y de la definición presentada en el Workshop Europeo de 2005 (Tonetti & Claffey, 2005). Así mismo, los pacientes con SSp fueron diagnosticados según los criterios de clasificación más aceptados actualmente, del American European Consensus Group (AECG) por las entidades de reumatología de los correspondientes centros hospitalarios de la comunidad de Madrid (Anexo 2)(Vitali et al. 2002).

Cuando se considera si hay una mayor prevalencia de periodontitis en pacientes con SS que sin periodontitis, la literatura es bastante inconsistente. La mayoría de estudios no han encontrado diferencias de prevalencia de periodontitis en pacientes con SSp que en la población general, lo que podría ser debido en gran parte a la heterogeneidad de criterios diagnósticos utilizados en los distintos estudios (Tseng et al. 1990; Boutsis et al. 1999; Kuru et al. 2002; Schiødt et al. 2001; Pers et al. 2005). En cambio los estudios de casos y controles de Najera et al. anteriormente citado, y de Çelenligil et al. en 1998, muestran mayor prevalencia de periodontitis en pacientes con SS (Najera et al. 1997; Çelenligil et al. 1998).

Nuestros resultados demuestran una mayor prevalencia de periodontitis en pacientes con SSp. La frecuencia de pacientes con SSp con periodontitis moderada y avanzada fue mucho mayor, que el porcentaje de pacientes diagnosticados sin periodontitis. De un total de 67 pacientes, 51 tuvieron periodontitis (nivel 1-2: 51(76,1%) y 10 no tuvieron periodontitis (nivel 0: 10(14,9%)), 6 pacientes fueron desdentados (9%). Así mismo, la profundidad al sondaje demostró ser significativamente mayor en el grupo de pacientes con periodontitis en comparación al grupo sin periodontitis ( $2,78 \pm 0,47$  vs  $2,30 \pm 0,20$ ) ( $p < 0,001$ ), al igual que el porcentaje de nº de bolsas  $\geq 5$ mm ( $5,92 \pm 8,06$  vs  $0,57 \pm 1,82$ ) ( $p < 0,003$ ).

En el análisis del FCG de este estudio se observó una prevalencia significativamente mayor de la frecuencia de *T. forsythia* en el grupo de pacientes con periodontitis, la prevalencia de *P. gingivalis*, también fue mayor para el grupo con periodontitis pero no estadísticamente significativa. Los datos de los estudios de Çelenligil et al. mostraron niveles de anticuerpos significativamente elevados para *A. actinomycetemcomitans* y para *P. gingivalis* en el grupo de pacientes con SSp comparado al grupo control (Çelenligil et al. 1998).

Otros estudios también han analizado la presencia de bacterias periodontopatógenas en pacientes con SSp, bien sea analizando los niveles de anticuerpos séricos o a través del FCG, sin hallar diferencias significativas de los parámetros microbiológicos ni periodontales comparados entre pacientes con SSp y grupos control (Kuru et al. 2002; Lugonja et al. 2016).

En lo que respecta a los niveles de autoanticuerpos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, ni asociación entre la presencia o ausencia de autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en los pacientes con y sin periodontitis.

A pesar de que este estudio no realizó análisis de los niveles de expresión de miARNs en pacientes con SSp y con periodontitis, si sería interesante debido al gran porcentaje de pacientes con SSp que presentaron periodontitis, al enfoque aportado y al avance de las nuevas tecnologías, así como a la gran estabilidad que presentan como biomarcadores, que se tomaran en cuenta para el diagnóstico y vinculación de ambas enfermedades en futuras investigaciones.

Nuestro estudio tiene sus limitaciones inherentes del diseño al tratarse de un estudio transversal, donde no pudimos establecer una causalidad para el riesgo de la presencia de periodontitis en pacientes con SSp. Tampoco se realizaron comparaciones con un grupo control sano y el tamaño muestral al realizar las subdivisiones de grupos en función de la presencia de periodontitis fue reducido, dificultando el análisis estadístico. Hecho que probablemente haya afectado en los resultados al no obtener más datos significativos y consistentes. A pesar de ello, se obtuvieron resultados iniciales que dan lugar a la falta de estudios de casos y controles y estudios prospectivos que diluciden la relación entre ambas enfermedades.



## 5. CONCLUSIONES

---

Nuestros resultados mostraron que existe asociación entre una tasa de flujo salival reducida y la periodontitis en pacientes con SSp, donde se observó una mayor prevalencia de periodontitis en pacientes con SSp. Por ello, se precisan más estudios de casos y controles y prospectivos que puedan afirmar dicha asociación.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

---

- Abu-Helu, R.F., Dimitriou, I.D., Kapsogeorgou, E.K., Moutsopoulos, H.M., Manoussakis, M.N. (2001) Induction of Salivary Gland Epithelial Cell Injury in Sjögren's Syndrome: In Vitro Assessment of T Cell-derived Cytokines and Fas Protein Expression. *Journal of Autoimmunity*, Volumen 17, pp. 141-153.
- Alevizos, I., Alexander, S., Turner, R. & Illei, G. (2011) MicroRNA Expression Profiles as Biomarkers of Minor Salivary Gland Inflammation and Dysfunction in Sjögren's Syndrome. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 63(2), pp. 535-544.
- Berglundh, T. & Donati, M. (2005) Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32(Suppl. 6), pp. 87-107.
- Binard, A., Devauchelle-Pensec, V., Fautrel, B., Jousse, S., Youinou, P., Saraux, A. (2007) Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now?. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Volumen 25, pp. 1-4.
- Boutsi, E.A., Paikos, S., Dafni, U.G., Moutsopoulos, H.M., Skopouli, F.N. (1999) Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol*, Volumen 27, pp. 231-235.
- Brito-Zeron, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S.J., Jonsson, R., Mariette, X., Silvis, K., Theander, E., Tzioufas, A., Ramos-Casals, M. (2016) Sjögren Syndrome. *Nature Review Disease Primers*, Volumen 2, pp. 1-20.
- Çelenligil, H., Eratalay, K., Kansu, E. & Ebersole, J. (1998) Periodontal Status and Serum Antibody Responses to Oral Microorganisms in Sjögren's Syndrome. *J Clin Periodontol*, Volumen 69, pp. 571-577.
- Chapple, I. & Genco, R. (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*, 84(Suppl. 4), pp. S106-S112.
- Chen, J.Q., Papp, G., Poliska, S., Szabo, K., Tarr, T., Balint, B.L., Szodoray, P., Zeher, M. (2017) MicroRNA expression profiles identify disease-specific alterations in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *PLOS one*, 03.pp. 1-14.
- Chen, J.Q., Papp, G., Szodoroy, P. & Zeher, M. (2016) The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, pp. 1-9.
- Chong, M., Rasmussen, J., Rudensky, A. & Littman, D. (2008) The RNaseIII enzyme Drosha is critical in T cells for preventing lethal inflammatory disease. *J. Exp. Med.* , 205(9), pp. 2005-2017.
- Cornec, D., Jamin, C. & Pers, J.O. (2014) Sjögren's syndrome: Where do we stand, and where shall we go?. *Journal of Autoimmunity*, pp. 1-6.

Crow, H.C. & Ship, J.A. (1995) ARE GINGIVAL AND PERIODONTAL CONDITIONS RELATED TO SALIVARY GLAND FLOW RATES IN HEALTHY INDIVIDUALS. *JADA*, 11, Volume 126, pp. 1514-1520.

Cutler, C.W. & Jotwani, R. (2004) Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis. *Volumen 35*, pp. 135-157.

Daridon, C., Devauchelle, V., Hutin, P., Le Berre, R., Martins-Carvalho, C., Bendaoud, B.B., Dueymes, M., Saraux, A., Youinou, P., Pers, J.O. (2007b) Aberrant Expression of BAFF by B Lymphocytes Infiltrating the Salivary Glands of Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 56(4), pp. 1134-1144.

Daridon, C., Guerrier, T., Devauchelle, V., Saraux, A., Pers, J.O., Youinou, P. (2007a) Polarization of B effector cells in Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, *Volumen 6*, pp. 427-431.

Gorska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., Madalinski, K. (2003) Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, *Volumen 30*, pp. 1046-1052.

Goules, V., Tzioufas, A. & Moutsopoulos, H. (2014) Classification criteria of Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*, pp. 1-4.

Goutzi, V., Kapsogeorgou, E., Kyriakidis, N. & Tzioufas, A. (2015) Study of microRNAs (miRNAs) that are predicted to target the autoantigens Ro/SSA and La/SSB in primary Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, *Volumen 182*, pp. 14-22.

Groom, J., Kalled, S.L., Cutler, A.H., Olson, C., Woodcock, S.A., Schneider, P., Tschopp, J., Cachero, T.G., Batten, M., Wheway, J., Mauri, D., Cavill, D., Gordon, J.T., Mackay, C.R., Mackay, F. (2002) Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.*, *Volumen 109*, pp. 59-68.

Iwasaki, A. & Medzhitov, R. (2004) Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 10, 5(10), pp. 987-995.

Johnnidis, J.B., Harris, M.H., Wheeler, R.T., Stehling-Sun, S., Lam, M.H., Kirak, O., Brummelkamp, T.R., Fleming, M.D., Camargo, F.D. (2008) Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223. *Nature*, 451(2), pp. 1125-1130.

Kapsogeorgou, E., Abu-Helu, R., Moutsopoulos, H. & Manoussakis, M. (2005) Salivary Gland Epithelial Cell Exosomes. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 52(5), pp. 1517-152.

Kebschull, M. & Papapanou, P. (2015) Mini but Mighty - microRNAs in the Pathobiology of Periodontal Disease. *Periodontol 2000*, 69(1), pp. 201-220.

Kuru, B., McCullough, M. & Porter, S. (2002) Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren's syndrome patients. *J Clin Periodontol*, *Volumen 29*, pp. 92-102.

- Löfgren, C.D., Wickström, C., Sonesson, M., Lagunas, P.T., Christersson, C. (2012) A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health*, pp. 12-29.
- Linden, G.J., Lyons, A. & Scannapieco, F.A. (2013) Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol*, 84(Suppl. 4), pp. S8-S19.
- Lugonja, B., Yeo, L., Milward, M.R., Smith, D., Dietrich, T., Chapple, I.L.C., Rauz, S., Williams, G.P., Barone, F., de Pablo, P., Buckley, C., Hamburger, J., Richards, A., Poveda-Gallego, A., Scheel-Toellner, D., Bowman, S.J. (2016) Periodontitis prevalence and serum antibody reactivity to periodontal bacteria in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Clin Periodontol*, Volumen 43, pp. 26-33.
- Madianos, P.N., Bobetsis, Y.A. & Kinane, D.F. (2005) Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol*, 32(Suppl.6), pp. 57-71.
- Manoussakis, M.N., Dimitriou, I.D., Kapsogeorgou, E.K., Xanthou, G., Paikos, S., Polihronis, M; Moutsopoulos, H.M. (1999) Expression of b7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 42(2), pp. 229-239.
- Manoussakis, M.N. & Moutsopoulos, H.M. (2000) Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 14(1), pp. 73-95.
- Mavragani, C.P. & Moutsopoulos, H.M. (2010) The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Review*, Volumen 9, pp. A305-A310.
- Mavragani, C.P & Moutsopoulos, H.M. (2014) Sjögren's Syndrome. *Annu. Rev. Pathol. Mech.*, Volumen 9, pp. 273-285.
- Medzhitov, R. (2001) TOLL-LIKE RECEPTORS AND INNATE IMMUNITY. *Nature Review Immunology*, 1(11), pp. 135-145.
- Mehta, A. & Baltimore, D. (2016) MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nature Review Immunology*, Volumen 16, pp. 279-294.
- Mitsias, D.I., Kapsogeorgou, E.K. & Moutsopoulos, H.M. (2006a) Sjögren's syndrome: why autoimmune epithelitis?. *Oral Diseases*, Volumen 12, pp. 523-532.
- Mitsias, D.I., Kapsogeorgou, E.K. & Moutsopoulos, H.M. (2006b) The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus*, Volumen 15, pp. 255-261.
- Nahid, M.d.A., Rivera, M., Lucas, A., Chan, E.K.L., Kesavalu, L. (2011) Polymicrobial Infection with Periodontal Pathogens Specifically Enhances MicroRNA miR-146a in ApoE / Mice during Experimental Periodontal Disease. *INFECTION AND IMMUNITY*, 04, 79(4), pp. 1597-1605.

- Najera, M.P., Al-Hashimi, I., Plemons, J.M., Rivera-Hidalgo, F., Rees, T.D., Haghighat, N., Wright, J.M. (1997) Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, Volume 83, pp. 453-457.
- Nakamura-Kiyama, M., Ono, K., Masuda, W., Hitomi, S., Matsuo, K., Usui, M., Nakashima, K., Yokoto, M., Inenaga, K. (2014) Changes of salivary functions in experimental periodontitis model rats. *Archive of Oral Biology*, Volumen 59, pp. 125-132.
- Nardelli, B., Belvedere, O., Roschke, V., Moore, P.A., Olsen, H.S., Migone, T.S., Sosnovtseva, S., Carrell, J.A., Feng, P., Giri, J.G., Hilbert, D.H. (2001) Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood Journal*, 97(1), pp. 199-204.
- Nayar, G., Gauna, A., Chukkapalli, S., Velsko, I., Kesavalu, L., Cha, S. (2016) Polymicrobial infection alter inflammatory microRNA in rat salivary glands during periodontal disease. *Anaerobe*, Volumen 38, pp. 70-75.
- O'Connell, R., Rao, D., Chaudhuri, A. & Baltimore, D. (2010) Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, Volumen 10, pp. 111-122.
- O'Connell, R., Rao, D. & Baltimore, D. (2012) microRNA Regulation of Inflammatory Responses. *Annu. Rev. Immunol.*, Volumen 30, pp. 295-312.
- Pauley, K.M., Stewart, C.M., Gauna, A.E., Dupre, L.C., Kuklani, R., Chan, A.L., Pauley, B.A., Reeves, W.H., Chan, E.K.L., Chan, S. (2011) Altered miR-146a expression in Sjögren's syndrome and its functional role in innate immunity. *Eur. J. Immunol.*, Volumen 41, pp. 2019-2039.
- Pers, J.O., Arbonneau, F., Devauchelle-Pensec, V., Saraux, A., Pennec, Y.L., Youinou, P. (2005) Is Periodontal Disease Mediated by Salivary BAFF in Sjögren's Syndrome?. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 52(8), pp. 2411-2414.
- Preshaw, P.M. & Taylor, J.J. (2011) How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?. *J Clin Periodontol*, 38(Suppl. 11), pp. 60-84.
- Rischmueller, M., Tieu, J. & Lester, S. (2016) Primary Sjogren's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, pp. 1-32.
- Rodriguez, A., Vigorito, E., Clare, S., Warren, M., Couttet, P., Soond, D.R., van Dongen, S., Grocock, R.J., Das, P.P., Miska, E.A., Vetrie, D., Okkenhaug, K., Enright, A.J., Dougan, G., Turner, M., Bradley, A. (2007) Requirement of bic/microRNA-155 for Normal Immune Function. *Science*, 04, 316(5824), pp. 608-611.
- Sanz, M. & Kornman, K., and on behalf of working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. (2013) Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84(Suppl. 4), pp. S164-S169.

Sanz, M., van Winkelhoff, A.J., Herrera, D., DelleMijn-Kippuw, N., Simon, R., Winkel, E.G. (2000) Differences in the composition of the subgingival microbiota of two periodontitis populations of different geographical origin. A comparison between Spain and The Netherlands. *Eur J Oral sci*, Volumen 108, pp. 383-392.

Sanz, M. & van Winkelhoff, A.J. (2011) Periodontal infections: understanding the complexity – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 38(Suppl. 11), pp. 3-6.

Schiødt, M., Christensen, L.B., Petersen, P.E., Thorn, J.J. (2001) Oral Medicine and Periodontology Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. *Oral Diseases*, Volumen 7, pp. 106-108.

Shi, H., Zheng, L.Y., Zhang, P. & Yu, C.Q. (2014) miR-146a and miR-155 expression in PBMCs from patients with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*, Volumen 43, pp. 792-797.

Socransky, S.S. & Haffajee, A.D. (2005) Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, Volumen 38, pp. 135-187.

Spachidou, M.P., Bourazopoulou, E., Maratheftis, C.I., Kapsogeorgou, E.K., Moutsopoulos, H.M., Tzioufas, A.G., Manoussakis, M.N. (2006) Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, Volumen 147, pp. 497-503.

Stoecklin-Wasmer, C., Guarnieri, P., Celenti, R., Demmer, R.T., Kebschull, M., Papapanou, P.N. (2012) MicroRNAs and Their Target Genes in Gingival Tissues. *J Dent Res*, 91(10), pp. 934-940.

Taganov, K.T., Boldin, M.P., Chang K.J. & Baltimore, D. (2006) NF- B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *PNAS*, 103(33), pp. 12481-12486.

Takeda, K. & Akira, S. (2012) Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, 17(1), pp. 1-14.

Takeda, K. & Akira, S. (2015) Toll-Like Receptors. *Curr. Protoc. Immunol.*, 109(12), pp. 1-10.

Tonetti, M.S. & Van Dyke, T.E., and on behalf of working group 1 of the joint EFP/ AAP workshop. (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84(Suppl. 4), pp. S24-S29.

Tseng, C.C., Wolff, L.F., Rhodus, N. & Aeppli, D.M. (1990) The periodontal status of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol*, Volume 17, pp. 329-330.

Tzioufas, A.G. & Voulgarelis, M. (2007) Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 21(6), pp. 989-1010.

Van Dyke, T.E. (2007) Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis. *Periodontology 2000*, Volumen 45, pp. 10-13.

Van Dyke, T.E. & van Winkelhoff, A.J. (2013) Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol*, 40(Suppl. 14), pp. S1-S7.

Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H.M., Alexander, E.L., Carsons, S.E., Daniels, T.E., Fox, P.C., Fox, R.I., Kassan, S.S., Pillemer, S.R., Talal, N., Weisman, M.H., and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. (2002) Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, Volumen 61, pp. 554-558.

Xie, Y.F., Shu, R., Jiang, S.Y., Liu, D.L., Zhang, X.L. (2011) Comparison of microRNA profiles of human periodontal diseased and healthy gingival tissues. *International Journal of Oral Science*, Volumen 3, pp. 125-134.

Xie, Y.F., Shu, R., Jiang, S.Y., Liu, D.L., Ni, J., Zhang, X.L. (2013) MicroRNA-146 inhibits pro-inflammatory cytokine secretion through IL-1 receptor-associated kinase 1 in human gingival fibroblasts. *Journal of Inflammation*, 10(20), pp. 1-9.

Zhu, S., Pan, W. & Qian, Y. (2013) MicroRNA in immunity and autoimmunity. *J Mol Med*.

Zilahi, E., Tünde, T., Papp, G., Griger, Z., Sipka, S., Zeher, M. (2011) Increased microRNA-146a/b, TRAF6 gene and decreased IRAK1 gene expressions in the peripheral mononuclear cells of patients with Sjögren's syndrome. *Immunology Letters*, pp. 165-168.

## **Anexo 1. Hoja de Información para el paciente y Consentimiento Informado**

### **Estudio: Evaluación Protocolizada Odontológica de la Xerostomía en el Paciente con Síndrome de Sjögren Primario. Proyecto EPOX-SSp**

#### **Estimado/a Sr/Sra:**

Le invitamos a participar en un estudio científico fruto de la colaboración entre hospitales del Sistema Nacional de Salud y el Departamento de Estomatología III, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

#### **Participación Voluntaria**

Su participación es completamente voluntaria y es usted libre de no querer participar. Usted tiene el derecho de cambiar de opinión en cualquier momento, sin dar explicaciones, o sin que ello suponga una desventaja. El negarse a participar o la cancelación de este acuerdo no afectará su relación con la institución a la que acude en ningún sentido.

#### **Procedimientos del estudio**

Su médico reumatólogo habitual le invitará a participar en el estudio y le entregará las instrucciones precisas para ponerse en contacto con el departamento de estomatología III de la facultad de odontología de la universidad complutense de Madrid. El odontólogo encargado le realizará una serie de preguntas y exploración protocolizada, necesarias para conocer mejor su enfermedad a nivel bucal, y le pasará unos cuestionarios referentes a la actividad y secuelas de la enfermedad y a su calidad de vida relacionada con la salud. Cada visita puede durar entre 60 y 90 minutos.

#### **Riesgos y confidencialidad**

Este estudio no conlleva ningún riesgo adicional para usted. Tampoco su confidencialidad será perturbada. Su participación no implica ningún coste para usted. Colaborar en este estudio no implica el tratamiento de las lesiones encontradas, ni su coste por parte del departamento de estomatología III de la facultad de Odontología de Madrid.

Toda la información recogida en el curso de esta investigación será considerada información privilegiada y quedará documentada de forma anónima. Usted podrá ejercer en cualquier momento su derecho de acceso y rectificación, recogido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999.

Su identidad o cualquier información que pueda identificarle, no puede ser revelada. Sólo su médico tiene acceso a su información personal. Con este propósito, se le asignará un número de identificación en este estudio y toda la información que se recoja será analizada de forma anónima bajo estándares científicos éticos.

Las personas que manejarán sus datos, además de su médico serán los responsables del estudio, en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Infanta Sofía, y en el Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la universidad complutense de Madrid.

Si tiene alguna duda sobre el estudio tras leer esta hoja informativa, puede preguntar al profesional que le entregó esta información.



Yo, D/Dña \_\_\_\_\_,

he sido informado/a del tipo, propósito y tiempo necesario del estudio científico “Evaluación Protocolizada Odontológica de la Xerostomía en el Paciente con Síndrome de Sjögren Primario. Proyecto EPOX-SSp por el

Dr/a \_\_\_\_\_ (nombre del médico o profesional sanitario).

He tenido tiempo suficiente para leer esta información detenidamente y tomar una decisión sobre mi participación. He comprendido el contenido del estudio y todas mis dudas fueron discutidas y aclaradas. Sé que puedo preguntar al médico o profesional sanitario si tengo más dudas o preguntas.

Acepto participar en este estudio, si bien mantengo mi derecho de retirarme en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin suponer ello una desventaja para mi relación o cuidado posterior.

Acepto los términos de confidencialidad de este estudio y estoy de acuerdo con que los datos recogidos se utilicen con propósitos científicos. Soy consciente de que podré ejercer en cualquier momento mi derecho de acceso y rectificación, recogido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999.

Firma del paciente

Fecha

\_\_\_\_\_  
No acepto.

Firma del paciente

Fecha

\_\_\_\_\_  
A rellenar por el médico

Dr/a: \_\_\_\_\_

He informado a D/Dña \_\_\_\_\_

lo mejor que he podido de manera que creo que él/ella ha podido entender los términos de participación en el estudio científico “Evaluación Protocolizada Odontológica de la Xerostomía en el Paciente con Síndrome de Sjögren Primario. Proyecto EPOX-SSp”

Firma del médico o profesional sanitario

Fecha

## Anexo 2. Tabla criterios diagnósticos del American-European Consensus Group para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario

<p>Síntomas oculares: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Tiene usted ojos secos diariamente de forma persistente y molesta desde hace al menos 3 meses?</li> <li>¿Tiene usted sensación de grava o arenilla en los ojos de forma recurrente?</li> <li>¿Utiliza usted lágrima artificial más de 3 veces al día?</li> </ul> <p>Síntomas orales: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Tiene usted sensación de boca seca diariamente desde hace al menos 3 meses?</li> <li>¿Sufre hinchazón de las glándulas salivales de forma recurrente o persistente?</li> <li>¿Bebe frecuentemente líquidos para poder tragar la comida seca?</li> </ul> <p>Signos oculares, que es una evidencia objetiva de afectación ocular por un resultado positivo de al menos uno de los siguientes test:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Test de Schirmer I, realizado sin anestesia (&lt; 5 mm en 5 min)</li> <li>Marcador de rosa de Bengala u otro colorante ocular (&gt; 4 de acuerdo al sistema de puntuación de van Bijsterveld)</li> </ul> <p>Histopatología de glándulas salivales menores (obtenida a través de mucosa de aspecto sano): sialoadenitis linfocítica focal, con un <i>focus score</i> <math>\geq 1</math>; un foco queda definido como un agregado de al menos 50 linfocitos en una superficie de 4 mm<sup>2</sup> de glándula salival menor</p> <p>Afectación de las glándulas salivales, evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales definido por un resultado positivo al menos a una de las siguientes pruebas diagnósticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Flujo salival total no estimulado (&lt; 1,5 ml en 15 mins)</li> <li>Sialografía parotídea que muestre la presencia de sialectasias difusas (de patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los conductos mayores de acuerdo al sistema de evaluación de Rubin y Holt</li> <li>Escintigrafía salival que muestre una concentración reducida o una excreción retardada del contraste de acuerdo al método propuesto por Schall et al.</li> </ul> <p>Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos para antígenos Ro(SSA) o La(SSB), o ambos</li> </ul> <p>Normas revisadas para la clasificación del SSj: en pacientes sin ninguna enfermedad potencial asociada SSj debe definirse como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La presencia de 4 de los 6 apartados anteriores para SSj, siempre que el apartado 4 (histopatología) y el 6 (serología) sean positivos</li> <li>La presencia de 3 de los 4 criterios objetivos (por ejemplo, apartado 3, 4, 5 y 6)</li> </ul> <p>El procedimiento de clasificación en árbol representa un método alternativo válido para la clasificación, aunque debe ser correctamente usado en estudios clínico-epidemiológicos</p>
---